

10/510956  
Rec PCT/PTO 29 OCT 2004

PCT/JP03/06119

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

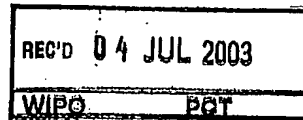
16.05.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日  
Date of Application:

2002年 5月17日



出 願 番 号  
Application Number:

特願2002-142383

[ST.10/C]:

[JP2002-142383]

出 願 人  
Applicant(s):

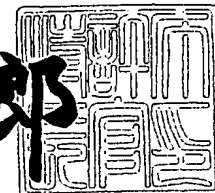
第一製薬株式会社

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 6月19日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3047811

BEST AVAILABLE COPY

特 2002-142383

【書類名】 特許願

【整理番号】 P02241405

【あて先】 特許庁長官 殿

【発明者】

【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16-13 第一製薬株式会社東京研究開発センター内

【氏名】 太田 直樹

【発明者】

【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16-13 第一製薬株式会社東京研究開発センター内

【氏名】 秋葉 敏文

【特許出願人】

【識別番号】 000002831

【氏名又は名称】 第一製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 110000084

【氏名又は名称】 特許業務法人アルガ特許事務所

【代表者】 有賀 三幸

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 164232

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

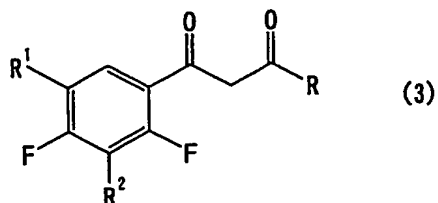
【書類名】 明細書

【発明の名称】 キノロンカルボン酸誘導体の製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(3)

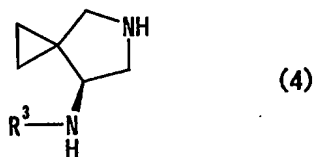
【化1】



【式中、Rは、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、または炭素数1から6のアルコキシ基を示し、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、各々独立に、水素原子、フッ素原子、塩素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数1から6のアルコキシ基を示す。】

で表される化合物を、式(4)

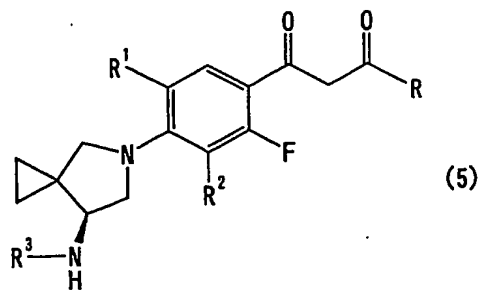
【化2】



【式中、R<sup>3</sup>は、水素原子またはアミノ基の保護基を示す。】

で表される化合物と反応させて式(5)

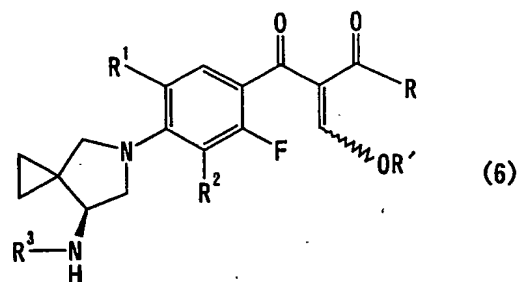
【化3】



[式中、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>および、R<sup>3</sup>は、先の定義に等しい。]

で表される化合物を得、これをオルトギ酸アルキルと反応させて式(6)

【化4】



[式中、R' は、炭素数1から6のアルキル基を示し、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は先の定義に等しい。]

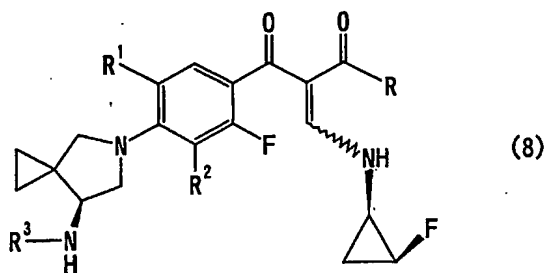
で表される化合物を得、これに式(7)

【化5】



で表される化合物を反応させて式(8)

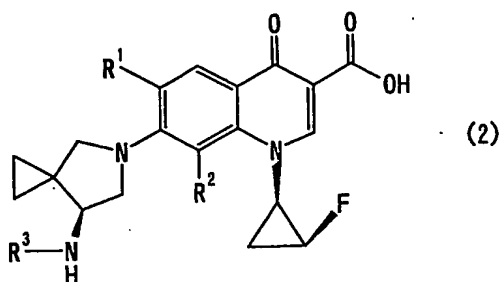
【化6】



[式中、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は先の定義に等しい。]

で表される化合物を得、これを閉環させ、得られる閉環化合物を続いてエステル加水分解を行うことを特徴とする式(2)

【化 7】



【式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は先の定義に等しい。】

で表される化合物の製造法。

【請求項 2】 式 (4) で表される化合物を反応させる工程が、塩基存在下に反応を実施する工程である請求項 1 に記載の製造法。

【請求項 3】 塩基が、トリメチルアミン、トリエチルアミン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、アンモニア、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、または水酸化カリウムである請求項 2 に記載の製造法。

【請求項 4】 塩基がトリメチルアミンである請求項 2 に記載の製造法。

【請求項 5】 式 (7) で表される化合物を反応させる工程が、式 (7) の化合物の酸付加塩を使用し、かつ塩基存在下に反応を実施する工程である請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の製造法。

【請求項 6】 式 (7) で表される化合物の塩が、塩酸、硫酸、硝酸、フッ化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、酢酸、ギ酸、マレイン酸、またはフマル酸の塩である請求項 5 に記載の製造法。

【請求項 7】 塩基が、トリメチルアミン、トリエチルアミン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、アンモニア、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、または水酸化カリウムである請求項 5 または 6 に記載の製造法。

【請求項 8】 式 (7) で表される化合物の塩が p-トルエンスルホン酸塩であり、塩基がトリエチルアミンである請求項 5 に記載の製造法。

【請求項 9】  $R^1$  がフッ素原子である請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の製造法。

【請求項10】  $R^2$ が水素原子である請求項1から9のいずれか一項に記載の製造法。

【請求項11】  $R^2$ がメトキシ基である請求項請求項1から9のいずれか一項に記載の製造法。

【請求項12】  $R^3$ におけるアミノ基の保護基が、アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、アシル基、アラルキル基、アルコキシアルキル基、および置換シリル基からなる群の基から選ばれる基である請求項1から11のいずれか一項に記載の製造法。

【請求項13】  $R^3$ におけるアミノ基の保護基が、アラルキルオキシカルボニル基またはアシル基からなる群の基から選ばれる基である請求項12に記載の製造法。

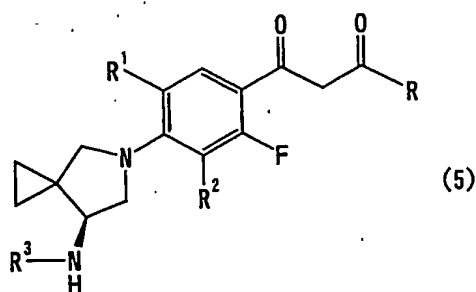
【請求項14】  $R^3$ が第三級ブトキシカルボニル基またはアセチル基である請求項13に記載の製造法。

【請求項15】  $R$ がエトキシ基またはメトキシ基である請求項1から14のいずれか一項に記載の製造法。

【請求項16】  $R'$ がエチル基またはメチル基である請求項1から15のいずれか一項に記載の製造法。

【請求項17】 式(5)

【化8】



〔式中、 $R$ は、アリアルオキシ基、アラルキルオキシ基、または炭素数1から6のアルコキシ基を示し、 $R^1$ および $R^2$ は、各々独立に、水素原子、フッ素原子、塩素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数1から6のアルコキシ基を示し、 $R^3$ は、水素原子またはアミノ基の保護基を示す。〕

で表される化合物、その塩、またはそれらの水和物。

【請求項 1 8】  $R^1$  がフッ素原子である請求項 1 7 に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

【請求項 1 9】  $R^2$  が水素原子である請求項 1 7 または 1 8 に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

【請求項 2 0】  $R^2$  がメトキシ基である請求項 1 7 または 1 8 に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

【請求項 2 1】  $R$  が、エトキシ基またはメトキシ基である請求項 1 7 から 2 0 のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

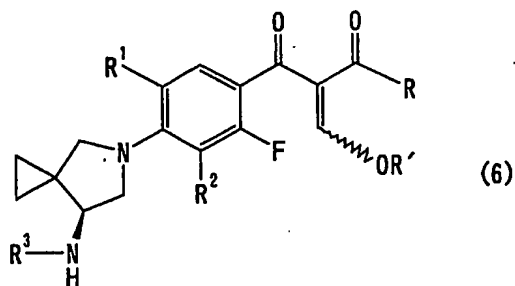
【請求項 2 2】  $R^3$  におけるアミノ基の保護基が、アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、アシル基、アラルキル基、アルコシアルキル基、および置換シリル基からなる群の基から選ばれる基である請求項 1 7 から 2 1 のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

【請求項 2 3】  $R^3$  が、アラルキルオキシカルボニル基およびアシル基からなる群の基から選ばれる基である請求項 2 2 に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

【請求項 2 4】  $R^3$  が、第三級ブトキシカルボニル基またはアセチル基である請求項 1 7 から 2 0 のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

【請求項 2 5】 式 (6)

【化 9】



〔式中、 $R$  は、アリアルオキシ基、アラルキルオキシ基、または炭素数 1 から 6 のアルコキシ基を示し、 $R^1$  および  $R^2$  は、各々独立に、水素原子、フッ素原子、

塩素原子、炭素数 1 から 6 のアルキル基、または炭素数 1 から 6 のアルコキシ基を示し、 $R^3$  は、水素原子またはアミノ基の保護基を示し、 $R'$  は、炭素数 1 から 6 のアルキル基を示す。]

で表される化合物、その塩、またはそれらの水和物。

【請求項 26】  $R^1$  がフッ素原子である請求項 25 に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

【請求項 27】  $R^2$  が水素原子である請求項 25 または 26 に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

【請求項 28】  $R^2$  がメトキシ基である請求項 25 または 26 に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

【請求項 29】  $R$  が、エトキシ基またはメトキシ基である請求項 25 から 28 のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

【請求項 30】  $R'$  が、エチル基またはメチル基である請求項 25 から 29 のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

【請求項 31】  $R^3$  におけるアミノ基の保護基が、アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、アシル基、アラルキル基、アルコキシアルキル基、および置換シリル基からなる群の基から選ばれる基である請求項 25 から 30 のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

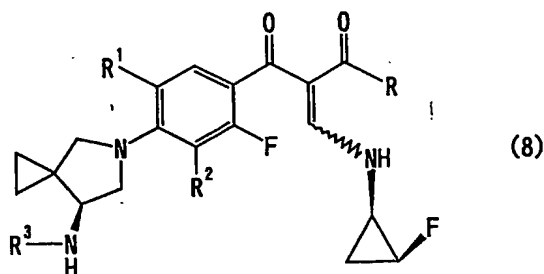
【請求項 32】  $R^3$  が、アラルキルオキシカルボニル基およびアシル基からなる群の基から選ばれる基である請求項 31 に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

【請求項 33】  $R^3$  が、第三級ブトキシカルボニル基またはアセチル基である請求項 25 から 30 のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

【請求項 34】 式 (8)



【化10】



〔式中、Rは、アリアルオキシ基、アラルキルオキシ基、または炭素数1から6のアルコキシ基を示し、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、各々独立に、水素原子、フッ素原子、塩素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数1から6のアルコキシ基を示し、R<sup>3</sup>は、水素原子またはアミノ基の保護基を示す。〕

で表される化合物、その塩、またはそれらの水和物。

【請求項35】 R<sup>1</sup>がフッ素原子である請求項34に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

【請求項36】 R<sup>2</sup>が水素原子である請求項34または35に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

【請求項37】 R<sup>2</sup>がメトキシ基である請求項34または35に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

【請求項38】 Rが、エトキシ基またはメトキシ基である請求項34から37のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

【請求項39】 R<sup>3</sup>におけるアミノ基の保護基が、アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、アシル基、アラルキル基、アルコシアルキル基、および置換シリル基からなる群の基から選ばれる基である請求項34から38のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

【請求項40】 R<sup>3</sup>が、アラルキルオキシカルボニル基およびアシル基からなる群の基から選ばれる基である請求項39に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物。

【請求項41】 R<sup>3</sup>が、第三級ブトキシカルボニル基またはアセチル基である請求項34から38のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれら

の水和物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、抗菌活性及び安全性の高いキノロンカルボン酸の製造中間体の製法及びその製法における重要な製造中間体に関する。

【0002】

【従来の技術】

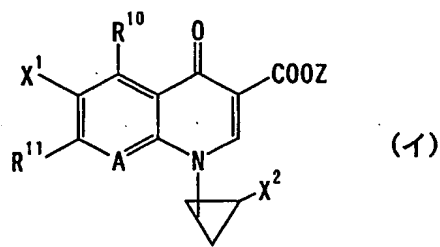
キノロンカルボン酸の各種誘導体は、合成抗菌薬として医療に汎用されているが、耐性菌や副作用が治療上の大きな問題となっている。その様な問題の解決を図る目的で、多くのキノロンカルボン酸誘導体が合成され、その抗菌活性や安全性面の研究がなされている。

【0003】

一般式（イ）で示される下記の化合物は、強力な抗菌活性を有する（特許第2714597号）。

【0004】

【化11】

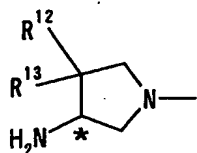


【0005】

〔式中、R<sup>10</sup>はアミノ基、メチルアミノ基、水酸基、チオール基、又は水素原子を意味し、R<sup>11</sup>は次の置換基

【0006】

【化12】



【0007】

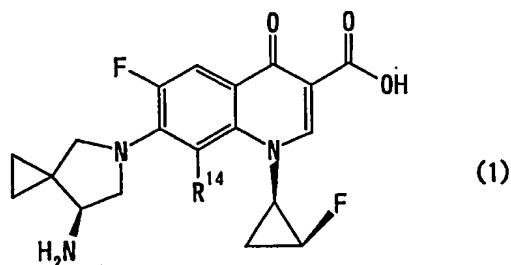
(式中、 $R^{12}$ 及び $R^{13}$ は共同してメチレン鎖を形成し、3から6員環を形成する)であるか、4位の炭素原子にシクロプロパンがスピロ結合した3-ヒドロキシピロリジニル基を意味する。Aは $C-X^3$ (式中、 $X^3$ はハロゲン原子、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシ基、トリフルオロメチル基、又は水素原子を意味する)又は窒素原子を意味する。 $X^1$ 及び $X^2$ は各々独立してハロゲン原子を意味し、Zは水素原子、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコシアルキル基、炭素数1から6のアルキル鎖のフェニルアルキル基、フェニル基、アセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、エトキシカルボニルオキシ基、コリン基、ジメチルアミノエチル基、5-インダニル基、フタリジニル基、5-置換-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イルメチル基、又は3-アセトキシ-2-オキソブチル基を意味する。]

【0008】

この一般式(イ)で表される化合物の中でも、特に下記の化合物(1)

【0009】

【化13】



【0010】

[式中、 $R^{14}$ は、メトキシ基、または塩素原子を示す。]

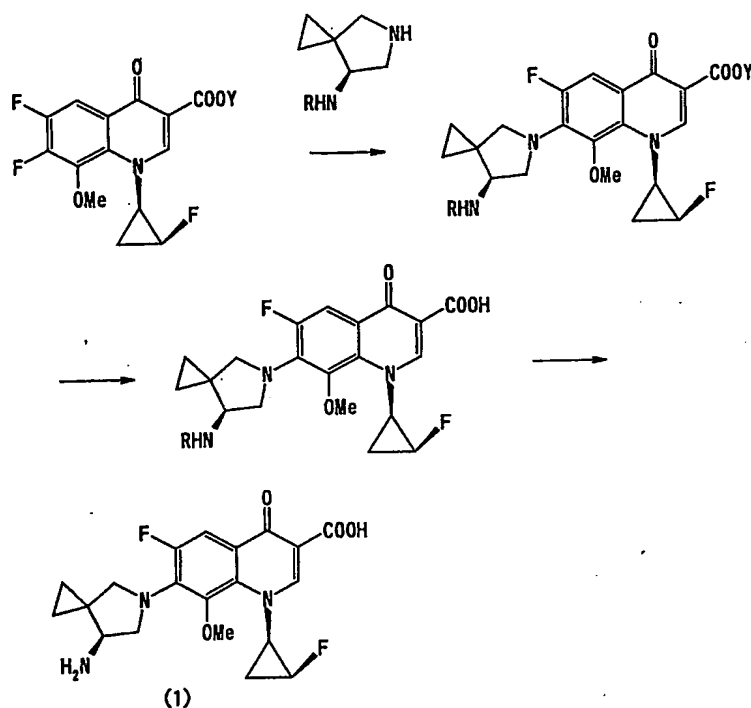
は、強力な抗菌活性を有するばかりではなく、一般毒性はもとより安全性にも優れ、耐性菌や安全性の問題を解決できる化合物である。

【0011】

化合物 (i) のうち、 $R^{14}$  がメトキシ基の場合を例にとって、当該化合物の従来技術による製法を下式に示す。

【0012】

【化14】



【0013】

[式中、Rはアミノ基の保護基を示す。この置換基Rの定義は本発明とは無関係である。]

【0014】

この製法では1位にフルオロシクロプロピルアミノ基が導入されたキノロン母核化合物の7位にピロリジン化合物を置換反応させてピロリジニル基を導入している。

【0015】

また、この製法では下記化合物(7)

【0016】

【化15】



【0017】

を1位の置換基の導入のために製造の初期段階で母核に導入させていた。

【0018】

しかしながら、化合物(7)は製造コストが極めて高く、従来の製法では製造の初期段階にて使用することから、化合物(1)の製造コストの負荷を大きくするという問題があり、化合物(7)を製造の後半段階にて導入して製造コストの負荷を軽減するための解決策が求められてきた。

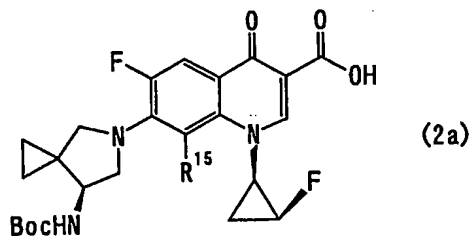
【0019】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、優れた抗菌活性と高い安全性を有する上記のキノロンカルボン酸誘導体(1)の製造中間体である、化合物(2a)

【0020】

【化16】



【0021】

[式中、R<sup>15</sup>は、メトキシ基、または水素原子を示す。]

の工業的に有利な製法と、その製法における重要な製造中間体を提供することを

目的とする。

【 0 0 2 2 】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、キノロンカルボン酸誘導体（１）の製造中間体（２ a）を効率よく製造する方法について鋭意検討した結果、式（３）の化合物にピロリジン化合物を反応させてピロリジン置換基を導入し、キノロン環形成のための閉環反応直前に前記化合物（７）を反応させれば化合物（２ a）を含む中間体が工業的に有利に製造できることを見出し、本発明を完成させた。

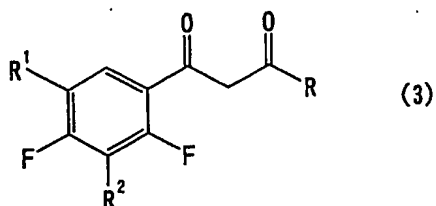
【 0 0 2 3 】

すなわち、本発明は、

式（３）

【 0 0 2 4 】

【化 1 7】



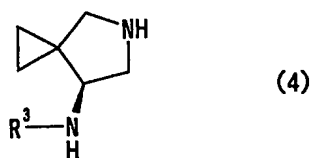
【 0 0 2 5 】

〔式中、Rは、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、または炭素数１から６のアルコキシ基を示し、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、各々独立に、水素原子、フッ素原子、塩素原子、炭素数１から６のアルキル基、または炭素数１から６のアルコキシ基を示す。〕

で表される化合物を、式（４）

【 0 0 2 6 】

【化18】



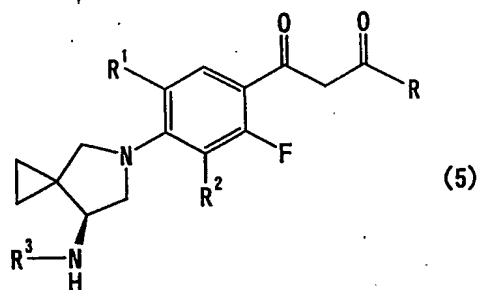
【0027】

【式中、R<sup>3</sup>は、水素原子またはアミノ基の保護基を示す。】

で表される化合物と反応させて式(5)

【0028】

【化19】



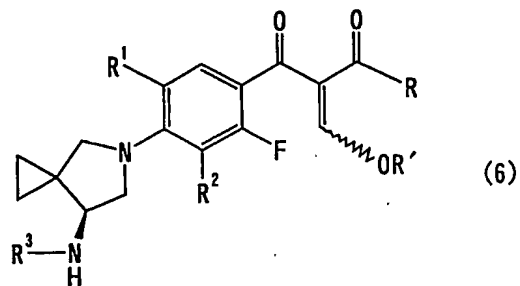
【0029】

【式中、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>および、R<sup>3</sup>は、先の定義に等しい。】

で表される化合物を得、これをオルトギ酸アルキルと反応させて式(6)

【0030】

【化20】



【0031】

[式中、 $R'$  は、炭素数1から6のアルキル基を示し、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は先の定義に等しい。]

で表される化合物を得、これに式(7)

【0032】

【化21】

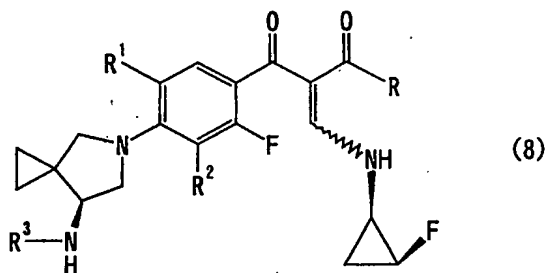


【0033】

で表される化合物を反応させて式(8)

【0034】

【化22】



【0035】

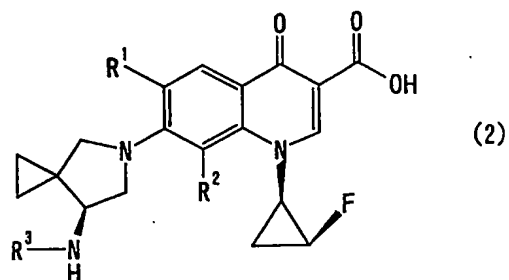
[式中、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は先の定義に等しい。]

で表される化合物を得、これを閉環させ、得られる閉環化合物を続いてエステル加水分解を行うことを特徴とする式(2)

【0036】



【化23】



【0037】

〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は先の定義に等しい。〕

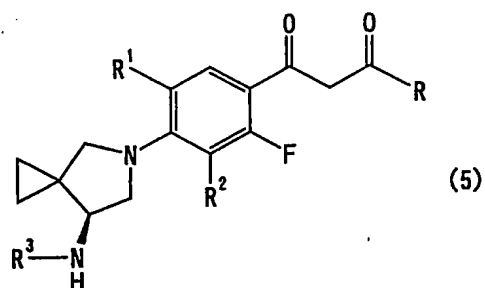
で表される化合物の製造法；

【0038】

式(5)

【0039】

【化24】



【0040】

〔式中、 $R$ は、アリアルオキシ基、アラルキルオキシ基、または炭素数1から6のアルコキシ基を示し、 $R^1$ および $R^2$ は、各々独立に、水素原子、フッ素原子、塩素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数1から6のアルコキシ基を示し、 $R^3$ は、水素原子またはアミノ基の保護基を示す。〕

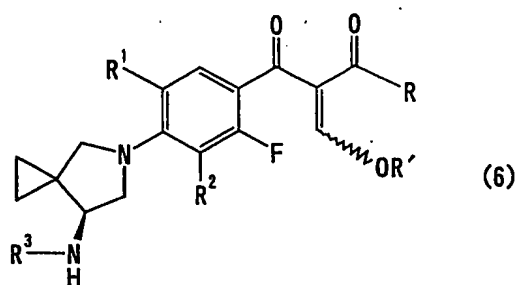
で表される化合物、その塩、またはそれらの水和物；

【0041】

式(6)

【0042】

【化 25】



【0043】

[式中、Rは、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、または炭素数1から6のアルコキシ基を示し、 $R^1$ および $R^2$ は、各々独立に、水素原子、フッ素原子、塩素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数1から6のアルコキシ基を示し、 $R^3$ は、水素原子またはアミノ基の保護基を示し、 $R'$ は、炭素数1から6のアルキル基を示す。]

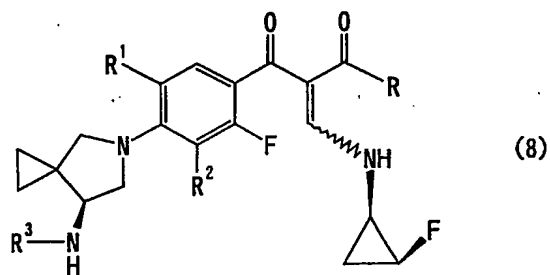
で表される化合物、その塩、またはそれらの水和物；

【0044】

式 (8)

【0045】

【化 26】



【0046】

[式中、Rは、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、または炭素数1から6のアルコキシ基を示し、 $R^1$ および $R^2$ は、各々独立に、水素原子、フッ素原子、塩素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数1から6のアルコキシ基を示し、 $R^3$ は、水素原子またはアミノ基の保護基を示す。]

で表される化合物、その塩、またはそれらの水和物を提供するものである。

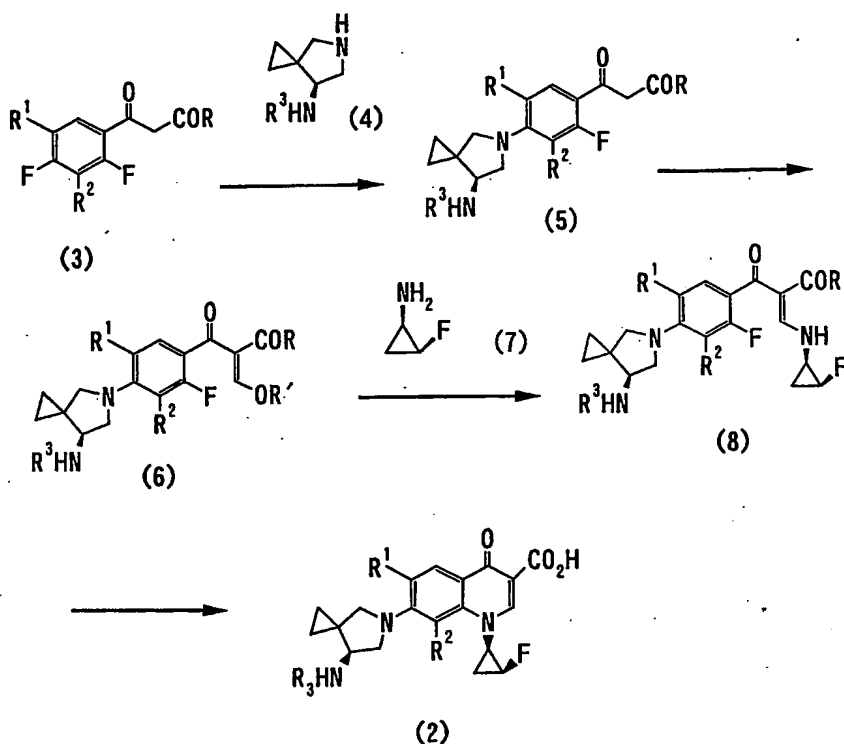
【0047】

【発明の実施の形態】

化合物(2)は、化合物(3)から下記の工程で製造することができる。

【0048】

【化27】



【0049】

【式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R$ 及び $R'$ は前記と同じ。】

【0050】

化合物(3)において、 $R^1$ 及び $R^2$ は水素原子、フッ素原子、塩素原子、炭素数1から6のアルキル基、または炭素数1から6のアルコキシ基を示すが、これらの置換基は化合物(3)とアミン化合物(4)の反応を阻害しないものであれば特に限定はされない。これらのうち、 $R^1$ としてはフッ素原子が好ましく、 $R^2$ としてはメトキシ基または水素原子が好ましい。

## 【0051】

アミン化合物(4)において、 $R^3$ は水素原子、またはアミノ基の保護基を示す。アミノ基の保護基としては、アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、アシル基、アラルキル基、アルコキシアルキル基、および置換シリル基からなる群から選ばれるものでよい。これらのアミノ基の保護基は化合物(3)とアミン化合物(4)の反応を阻害せず、また、化合物(1)の製造において有効に脱保護できるものであれば特に限定はされない。 $R^3$ としては、これらのうち、アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、アシル基、アルコキシアルキル基、または置換シリル基が好ましく、アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、アシル基がより好ましい。

## 【0052】

アルコキシカルボニル基としては、具体的には第三級ブトキシカルボニル基(Boc基)、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基等を挙げることができ、第三級ブトキシカルボニル基が好ましい。

## 【0053】

アラルキルオキシカルボニル基としては、具体的にはベンジルオキシカルボニル基(Cbz基)、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基等を挙げることができ、ベンジルオキシカルボニル基(Cbz基)が好ましい。

## 【0054】

アシル基としては、具体的にはアセチル基、メトキシアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ピバロイル基、ホルミル基、ベンゾイル基を挙げることができ、アセチル基が好ましい。

## 【0055】

アラルキル基としては、具体的には1-フェニルエチル基、ベンジル基、p-ニトロベンジル基、p-メトキシベンジル基、トリフェニルメチル基等を挙げることができる。

## 【0056】

アルコキシアルキル基としては、メトキシメチル基、第三級ブトキシメチル基

、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル基、テトラヒドロフラニル基等を挙げることができる。

【0057】

置換シリル基としては、トリメチルシリル基、イソプロピルジメチルシリル基、第三級ブチルジメチルシリル基、トリベンジルシリル基、第三級ブチルジフェニルシリル基等を挙げることができる。

【0058】

Rとしてはカルボン酸エステルを形成し得る基であれば特に制限はない。このようなRとしては、例えば、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、あるいは炭素数1から6のアルキル基を挙げることができる。これらの具体例としては、フェニルオキシ基、ベンジルオキシ基、メチル基、エチル基、プロピル基等を挙げることができる。またこれらはハロゲン原子やアルキル基などを置換基としてさらに有していてもよい。Rとしては、炭素数1から6のアルキル基を使用するのが簡便で好ましく、これらの中でもメチル基およびエチル基が好ましい。

【0059】

化合物(5)を得る工程について説明する。この工程は、化合物(3)とアミン化合物(4)とを反応させることによって達成される。用いるアミン化合物(4)は、遊離塩基であってもよいし、無機酸または有機酸との塩であってもよい。アミン化合物は1当量以上を用いることが望ましい。

本工程は塩基存在下に実施するのが好ましい。すなわち、この工程においては反応の進行に伴ってHFが生成するため、このHFが例えば必要な保護基を脱離させる、アミン化合物と塩を形成して化合物(3)との反応を阻害する、反応缶を腐食させる、さらにHFが公害面での問題を引き起こすことなどが予想されるためである。これらの問題を予防するために本工程は塩基存在下に実施することが望ましいが、本質的には塩基は存在しなくとも反応自体は進行する。塩基の使用量は1当量以上でよく、2当量以上を使用するのがより好ましい。また、本工程を化合物(3)の酸付加塩にて実施するときにはこの塩を遊離塩基とするためにも塩基が必要である。

【0060】

アミン化合物(4)の塩としては、塩酸、硫酸、硝酸、フッ化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、酢酸、ギ酸、マレイン酸、フマル酸等の無機酸もしくは有機酸の塩を挙げることができる。また、それらの塩は、水和物または溶媒和物となってもよい。

## 【0061】

塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン等の有機塩基、またはアンモニア、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基を挙げることができるが、トリエチルアミンが好ましい。

## 【0062】

反応溶媒としては、反応を阻害しなければ特に限定はされないが、例えばアセトニトリル、N,N-ジメチルアセトアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン等を挙げることができ、アセトニトリル、N,N-ジメチルアセトアミドが好ましい。

## 【0063】

反応温度は、反応液の凝固点から沸点の間で任意に選択可能であるが、好ましくは室温から反応液の沸点の間である。また、反応時間は、原料消失を確認するまでであるが、通常は1時間から100時間であり、好ましくは1時間から24時間である。

## 【0064】

化合物(6)を得る工程について説明する。この反応は、化合物(5)とオルトギ酸アルキルとを無水酢酸中で反応させればよい。化合物(5)は必ずしも単離精製したものを用いる必要はないが、単離精製したものを用いる方が好ましい。オルトギ酸アルキルおよび無水酢酸は1当量以上を用いることが好ましい。

## 【0065】

なお、オルトギ酸アルキルとしては炭素数1から6のアルキル基のものでよいが、オルトギ酸エチルまたはオルトギ酸メチルが好ましい。なお、このオルトギ酸アルキルのアルキル基部分が化合物(6)におけるR'となる。すなわち、R

／としてはエチル基またはメチル基が好ましい。

【 0 0 6 6 】

また、反応促進のために、硫酸などの無機酸、酢酸などの有機酸、塩化亜鉛などのルイス酸を触媒として添加してもよい。

【 0 0 6 7 】

反応溶媒としては、反応を阻害しなければ特に限定はされないが、無溶媒が好ましい。

【 0 0 6 8 】

反応温度は、反応液の凝固点から沸点の間で任意に選択可能であるが、好ましくは室温から溶媒の沸点の間である。また、反応時間は、原料消失を確認するまでであるが、通常は1時間から100時間であり、好ましくは1時間から6時間である。

【 0 0 6 9 】

化合物(8)を得る工程について説明する。反応は、化合物(6)とアミン化合物(7)とを塩基存在下溶媒中で反応させればよい。化合物(6)は必ずしも単離精製したものをを用いる必要はないが、単離精製したものをを用いる方が好ましい。

【 0 0 7 0 】

塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン等の有機塩基、またはアンモニア、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基を挙げることができるが、トリエチルアミンが好ましい。塩基の量は、アミン化合物(7)が酸付加塩であるときは、これを遊離塩基とするのに必要な当量に加えて、反応により生成するフッ化水素の捕捉に必要な当量以上の塩基を用いるのがよい。

【 0 0 7 1 】

化合物(7)は酸付加塩となってもよい。このような酸付加塩を形成する酸は無機酸でも有機酸であってもいずれでもよいが、例えば無機酸としては塩酸、硫酸、硝酸、フッ化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸等を挙げることができ、また有機酸としては、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタン

スルホン酸（スルホン酸類、これらはハロゲン原子、アルキル基などの置換基をさらに有していてもよい。）、トリフルオロ酢酸、酢酸、ギ酸、マレイン酸、またはフマル酸（カルボン酸類）を挙げることができる。

【0072】

反応溶媒としては、反応を阻害しなければ特に限定はされないが、例えばトルエン、N，N-ジメチルアセトアミド、N，N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン等を挙げることができ、トルエンが好ましい。

【0073】

反応温度は、反応液の凝固点から沸点の間で任意に選択可能であるが、好ましくは室温である。また、反応時間は、原料消失を確認するまでであるが、通常は30分から24時間であり、好ましくは30分から6時間である。

【0074】

化合物（2）を得る工程について説明する。反応は、化合物（8）を塩基の存在下、溶媒中で反応させればよい。また相間移動触媒を共存させてもよい。化合物（8）は必ずしも単離精製したものをを用いる必要はないが、単離精製したものをを用いる方が好ましい。

【0075】

塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、4-（ジメチルアミノ）ピリジン等の有機塩基、またはアンモニア、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基を挙げることができるが、水酸化カリウムが好ましい。塩基の量は、閉環反応時に生成するフッ化水素の捕捉およびエステル加水分解に必要な当量以上の塩基を用いるのがよい。塩基は反応系に直接添加、または水などの溶媒に溶解して添加する方法を挙げることができるが、水溶液として添加するのがよい。また、塩基またはその溶液は反応溶媒と必ずしも混和する必要はない。

【0076】

反応溶媒としては、反応を阻害しなければ特に限定はされないが、例えばトルエン、N，N-ジメチルアセトアミド、N，N-ジメチルホルムアミド、ジメチル



ルスルホキシド、N-メチルピロリドン等を挙げることができ、トルエンが好ましい。

【0077】

相間移動触媒としては、反応を進行させるものであれば特に限定はされないが、第四級ブチルアンモニウムブロミド（TBAB）が好ましい。

【0078】

反応温度は、反応液の凝固点から沸点の間で任意に選択可能であるが、好ましくは室温から反応液の沸点の間である。また、反応時間は、原料消失を確認するまでであるが、通常は1時間から100時間であり、好ましくは1時間から24時間である。

【0079】

本発明の製法において、化合物（2）は通常の操作により単離し、精製すればよい。すなわち、例えば反応液に適切な酸を添加してpHを調整した後、冷却下で攪拌し、析出した化合物（2）の結晶を濾取する方法や、反応液に適切な酸を添加してpHを調整した後、適切な抽出溶媒を加えて化合物（2）を抽出し、抽出液を濃縮した後、適切な抽出溶媒で再結晶する方法等が利用できる。

【0080】

上記の製造法において、化合物（2）は遊離体として得てもよいし、塩として得てもよい。塩の例としては、塩酸、硫酸、硝酸、フッ化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、酢酸、ギ酸、マレイン酸、フマル酸等の無機酸もしくは有機酸の塩、あるいはナトリウム、カリウム、カルシウムまたはリチウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属の塩等を挙げることができる。さらには、化合物（2）が遊離体または塩のいずれの場合においても、溶媒和物として得てもよく、溶媒和物としては、水、エタノール、プロパノール、アセトニトリル、アセトン等の溶媒和物の他に、空気中の水分を吸収して形成された水和物等を挙げることができる。

【0081】

【実施例】

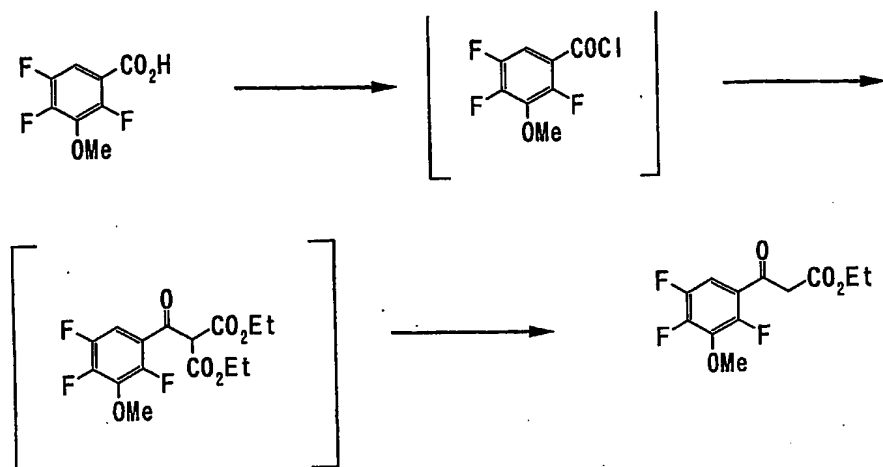
次に参考例及び実施例を挙げて本発明を詳細に説明する。

【0082】

参考例 1 : エチル 2, 4, 5-トリフルオロ-3-メトキシベンゾイルアセテート

【0083】

【化 2 8】



【0084】

2, 4, 5-トリフルオロ-3-メトキシ安息香酸 (10.00 g, 48.52 mmol)、トルエン (50 ml)、ジメチルホルムアミド (0.1 ml) の溶液に、塩化チオニル (5.6 ml, 1.5 eq) を添加し、加熱還流下にて1時間攪拌した。放冷後、溶媒を減圧留去し、残留物にトルエン (10 ml) を加えて共沸した (3回)。共沸後の残留物にトルエン (50 ml) を加え、マロン酸ジエチル (7.77 g, 1.0 eq)、マグネシウムエトキシド (11.10 g, 2.0 eq) を添加し、25℃で1時間攪拌した。冷却後、硫酸 (19.0 g, 4.0 eq) / 水 (50 ml) にて有機層を洗浄し、更に飽和食塩水 (50 ml) にて洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物に水 (50 ml)、p-トルエンスルホン酸 (120 mg) を添加し、加熱還流下16時間攪拌した。放冷後、トルエン (30 ml) にて有機層抽出 (2回) し、有機層に炭酸水素ナトリウム (2.0 g) / 水 (30 ml)、および飽

和食塩水 (30 ml) にて洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、標題化合物を微黄色オイルとして 11.87 g (89%) を得た。

【0085】

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.18 (3H, t,  $J=6.0$  Hz), 4.02 (3H, s), 4.09 (2H, s), 4.12 (2H, q,  $J=6.0$  Hz, 8.0 Hz), 7.65 (1H, m)

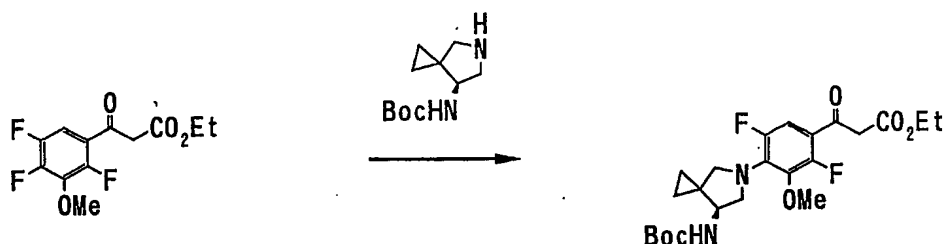
MASS:  $m/e=276$  (EIMS)

【0086】

実施例 1: エチル 4- {7- (S) -第三級ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ [2.4] ヘプト-5-イル} -2, 5-ジフルオロ-3-メトキシベンゾイルアセテート

【0087】

【化29】



【0088】

エチル 2, 4, 5-トリフルオロ-3-メトキシベンゾイルアセテート (5.00 g, 18.10 mmol)、アセトニトリル (50 ml)、トリエチルアミン (5.1 ml, 2.0 eq) の溶液に、7- (S) -第三級ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ [2.4] ヘプタン (3.84 g, 1.0 eq) を添加し、25℃にて3日間、更に5.0℃にて4時間攪拌した。放冷後、溶媒を減圧留去し、残留物にトルエン (50 ml) を加えて溶解後、水 (30 ml)、飽和食塩水 (30 ml) にて有機層を洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3/1) に付し、フラクションを合わせた後に溶媒

を減圧留去し、標題化合物を黄緑色オイルとして6.30g (74%)を得た。

【0089】

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.64-0.90 (4H, m), 1.29 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.35 (9H, s), 3.28-4.25 (5H, m), 3.81 (3H, s), 3.89 (2H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 4.23 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 14.3Hz), 7.34 (1H, m)

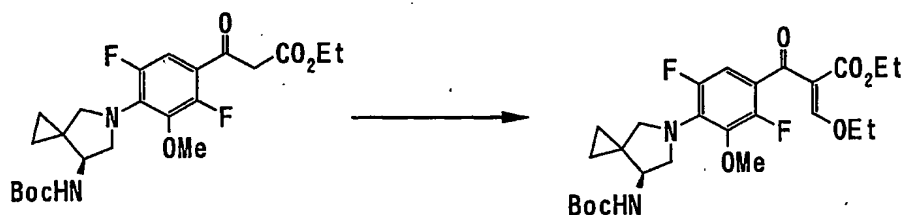
MASS:  $m/e=469$  (EIMS)

【0090】

実施例2: エチル 3-エトキシ-2-[4-{7-(S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプト-5-イル}-2,5-ジフルオロベンゾイル-3-メトキシ]アクリレート

【0091】

【化30】



【0092】

エチル 4-{7-(S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプト-5-イル}-2,5-ジフルオロ-3-メトキシベンゾイルアセテート (1.00g, 2.14mmol) を、無水酢酸 (1.21ml, 6eq)、オルトギ酸エチル (2.13ml, 6eq) に溶解後、130℃にて14時間攪拌した。放冷後、溶媒を減圧留去し、残留物にトルエン (10ml) を加えて共沸した (2回)。共沸後の残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3.5/1) に付し、フラクションを合わせた後に、固形重曹にて酢酸を中和し、無機物を濾去した。濾液を減圧留去し、標題化合物を黄橙色固体として790mg (71%)を得た。

## 【0093】

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.61-0.90 (4H, m), 1.19 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.21 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.39 (9H, s), 3.26-4.29 (5H, m), 3.78 (3H, s), 4.13 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 14.2Hz), 4.17 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 14.2Hz), 7.26 (1H, q,  $J=6.9\text{Hz}$ , 14.7Hz), 7.59 (1H, s)

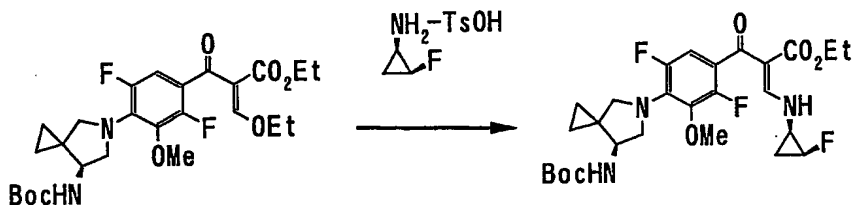
MASS:  $m/e=525$  (FABMS)

## 【0094】

実施例3: エチル 3-[(1R, 2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピルアミノ]-2-[4-{7-(S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプト-5-イル}-2, 5-ジフルオロベンゾイル-3-メトキシ]アクリレート

## 【0095】

## 【化31】



## 【0096】

エチル 3-エトキシ-2-[4-{7-(S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプト-5-イル}-2, 5-ジフルオロベンゾイル-3-メトキシ]アクリレート (760mg, 1.45mmol)、トルエン (15.2ml)、トリエチルアミン (0.22ml, 1.1eq) の溶液に、(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピルアミン・p-トルエンスルホン酸塩 (359mg, 1.0eq) を添加し、25℃にて10分間攪拌した。有機層を水 (10ml, 2回)、飽和食塩水 (10ml) にて有機層を洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、標題化合物を黄橙色固

体として790mg (99%)を得た。

【0097】

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.61-1.31 (6H, m), 1.12 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.39 (9H, s), 3.18-4.13 (6H, m), 3.83 (3H, s), 4.10 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ , 10.3Hz), 4.81 (1H, m), 7.25 (1H, m), 8.13 (1H, d,  $J=13.8\text{Hz}$ )

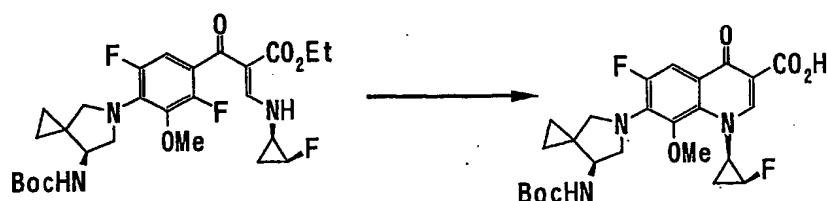
MASS:  $m/e=554$  (FABMS)

【0098】

実施例4: 7-(7-(S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプト-5-イル)-6-フルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキシキノリン-3-カルボン酸

【0099】

【化32】



【0100】

エチル 3-[(1R,2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピルアミノ]-2-[4-{7-(S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプト-5-イル}-2,5-ジフルオロベンゾイル-3-メトキシ]アクリレート (740mg, 1.34mmol)、トルエン (14.8ml)、3N-水酸化カリウム (2.23ml, 5eq) の溶液に、テトラブチルアンモニウムブロミド (TBAB, 8mg) を添加し、50℃にて4時間攪拌した。更に3N-水酸化カリウム (2.23ml, 5eq) を添加し、50℃にて2時間攪拌した。氷冷後、3N塩酸水にて弱酸性とした後、懸濁状態の液に、水 (15m

1)、飽和食塩水(5 ml)を添加して分液した。水層をトルエン(20 ml × 2回)にて再回収した後、有機層を全て合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: クロロホルム/メタノール=95/5)に付し、フラクションを合わせた後に減圧留去した。残留物をトルエン(1.5 ml)に溶解後、ヘキサン(15 ml)を添加し、25℃にて3時間攪拌した。析出物を濾取し、乾燥後、標題化合物を黄橙色結晶として410 mg (61%)を得た。

【0101】

$^1\text{H}$ -NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 既法にて合成した標題化合物の $^1\text{H}$ -NMRスペクトルに一致。

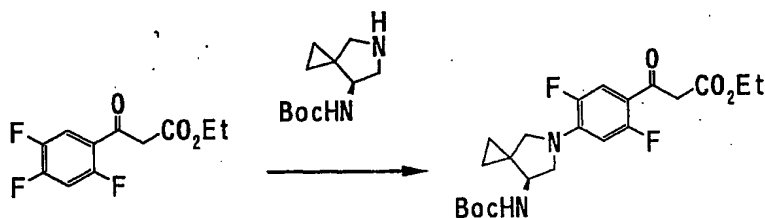
MASS: 既法にて合成した標題化合物と一致 ( $m/e = 506$ ; FABMS)

【0102】

実施例5: エチル 4-(7-(S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプト-5-イル)-2,5-ジフルオロベンゾイルアセテート

【0103】

【化33】



【0104】

エチル 2,4,5-トリフルオロベンゾイルアセテート (3.00 g, 12.19 mmol)、アセトニトリル (60 ml)、トリエチルアミン (3.4 ml, 2.0 eq) の溶液に、7-(S)-[第三級ブトキシカルボニルアミノ]-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン (3.11 g, 1.2 eq) を添加し、40℃にて23時間攪拌した。放冷後、溶媒を減圧留去し、残留物に酢酸エチル (

90 ml) を加えて 40℃ にて加熱溶解後、水 (30 ml × 2 回) にて有機層を洗淨した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物にヘキサン (60 ml) を添加し、25℃ にて 1 時間攪拌した。析出物を濾取し、乾燥後、標題化合物を微黄色結晶として 5.10 g (95%) を得た。

【0105】

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.64–0.94 (4H, m), 1.27 (3H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 1.45 (9H, s), 3.24–3.91 (5H, m), 3.85 (3H, s), 3.88 (2H, s), 4.21 (2H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ , 14.3 Hz), 6.27 (1H, dd,  $J=7.0\text{ Hz}$ , 14.0 Hz), 7.57 (1H, dd,  $J=7.0\text{ Hz}$ , 14.0 Hz)

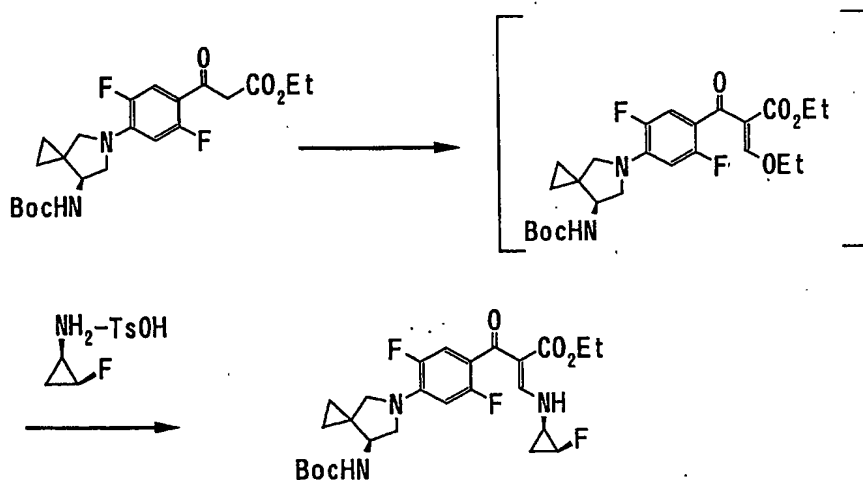
MASS:  $m/e=439$  (EIMS)

【0106】

実施例 6: エチル 3-[(1R, 2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピルアミノ]-2-[4-{7-(S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプト-5-イル}-2, 5-ジフルオロベンゾイル]アクリレ  
ニト

【0107】

【化 3.4】





## 【0108】

エチル 4-〔7-(S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ〔2.4〕ヘプト-5-イル〕-2,5-ジフルオロベンゾイルアセテート (1.00g, 2.29mmol) を、無水酢酸 (2.16ml, 10eq)、オルトギ酸エチル (3.79ml, 10eq) に溶解後、130℃にて3時間撹拌した。放冷後、溶媒を減圧留去し、残留物にトルエン (10ml) を加えて共沸した (2回)。共沸後の残留物にトルエン (30ml)、トリエチルアミン (0.38ml, 1.2eq)、(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピルアミン・p-トルエンスルホン酸塩 (564mg, 1.0eq) を添加し、25℃にて30分間撹拌した。有機層を水 (20ml)、重曹水 (10ml, NaHCO<sub>3</sub>, 1.0g) にて洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=2/1) に付し、フラクションを合わせた後に、溶媒を減圧留去して、標題化合物を淡黄色固体として870mg (73%) を得た。

## 【0109】

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.69-1.50 (6H, m), 1.14 (3H, t, J=7.0Hz), 1.39 (9H, s), 3.16-4.00 (6H, m), 4.12 (2H, q, J=7.0Hz, 14.0Hz), 4.82 (1H, m), 6.14 (1H, dd, J=7.0Hz, 14.0Hz), 7.15 (1H, dd, J=7.0Hz, 14.0Hz), 8.10 (1H, d, J=13.5Hz)

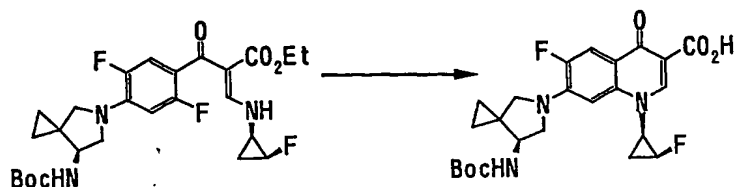
MASS: m/e=524 (FABMS)

## 【0110】

実施例7: 7-(7-(S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ〔2.4〕ヘプト-5-イル)-6-フルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

## 【0111】

【化 35】



【0112】

エチル 3-[(1R, 2S)-2-フルオロ-1-シクロプロピルアミノ]-2-[4-{7-(S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプト-5-イル}-2, 5-ジフルオロベンゾイル]アクリレート (16) (524 mg, 1.00 mmol)、トルエン (10.0 ml)、3N-水酸化カリウム (2.0 ml, 6 eq) の混合物に、テトラブチルアンモニウムブロミド (TBAB, 8 mg) を添加し、50℃にて15時間攪拌した。氷冷後、3N塩酸水にて弱酸性とした後、懸濁状態の液に、水 (15 ml)、飽和食塩水 (5 ml) を添加して分液した (分液性不良)。水層をトルエン (10 ml) にて再回収した後、有機層を全て合わせ、減圧留去した。残留物を酢酸エチル (50 ml) に60℃加熱溶解後、水 (20 ml) を添加して分液した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物にトルエン (3 ml)、ヘキサン (30 ml) を添加し、25℃にて1時間攪拌した。析出物を濾取し、乾燥後、標題化合物を褐色固体として460 mg (97%) を得た。

【0113】

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.64-1.78 (6H, m), 1.39 (9H, s), 3.13-3.98 (6H, m), 5.32 (1H, m), 6.95 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.82 (1H, d,  $J=14.0$  Hz), 8.66 (1H, s)

MASS:  $m/e=476$  (FABMS)

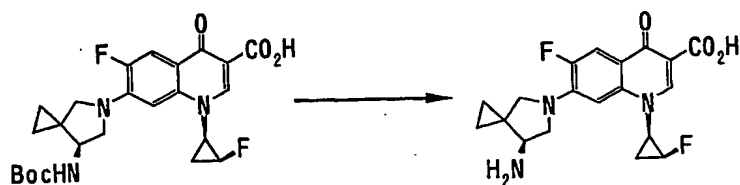
【0114】

参考例2: 7-(7-(S)-アミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプト-5-イル)-6-フルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロ

ビル] -1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸

【0115】

【化36】



【0116】

7- (7- (S) -第三級ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ [2.4] ヘプト-5-イル) -6-フルオロ-1- [2- (S) -フルオロ-1- (R) -シクロプロピル] -1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (230 mg, 0.48 mmol) のイソプロパノール (1.1 ml) 懸濁液に 3N-塩酸 (0.48 ml, 3 eq) を添加し、70℃にて1.5時間攪拌した。25℃に冷却後、トリエチルアミン (0.20 ml, 3 eq) を滴下し、中和した。溶媒を減圧留去後、残留物にアセトニトリル (11.5 ml)、水 (0.23 ml) を加え、25℃にて1時間攪拌した。析出物を濾取し、乾燥後、標題化合物を淡褐色結晶として102 mg (56%) を得た。

【0117】

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{D}_2\text{O-NaOD}$ ) : 既法にて合成した標題化合物の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルに一致。

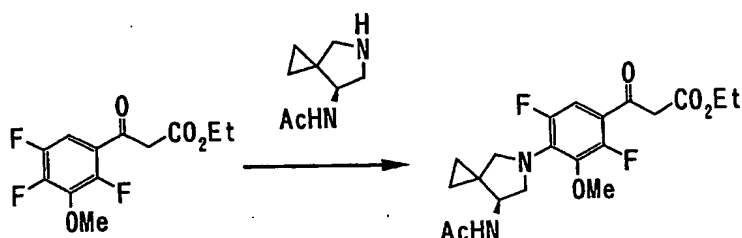
MASS : 既法にて合成した標題化合物と一致 ( $m/e = 375$  ; EIMS)。

【0118】

実施例8 : エチル 4- {7- (S) -アセチルアミノアミノ-5-アザスピロ [2.4] ヘプト-5-イル} -2, 5-ジフルオロ-3-メトキシベンゾイルアセテート

【0119】

【化 37】



【0120】

エチル 2, 4, 5-トリフルオロ-3-メトキシベンゾイルアセテート (1. 71 g, 6. 17 mmol)、アセトニトリル (30 ml)、トリエチルアミン (1. 3 ml, 2. 0 eq) の溶液に、7-(S)-アセチルアミノ-5-アザスピロ [2. 4] ヘプタン (1. 00 g, 1. 05 eq) を添加し、70℃にて7時間攪拌した。放冷後、溶媒を減圧留去し、残留物に酢酸エチル (68 ml) を加えて溶解後、水 (34 ml) にて有機層を洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、残留物にヘキサン (30 ml) を添加し、25℃にて1時間攪拌した。析出物を濾取し、乾燥後、標題化合物を微黄色結晶として1. 93 g (76%) を得た。

【0121】

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0. 56-0. 86 (4 H, m), 1. 18 (3 H, t,  $J=7. 2\text{ Hz}$ ), 1. 83 (3 H, s), 3. 45-4. 04 (5 H, m), 3. 74 (3 H, s), 3. 94 (2 H, d,  $J=2. 7\text{ Hz}$ ), 4. 11 (2 H, q,  $J=7. 2\text{ Hz}$ , 14. 4 Hz), 7. 31 (1 H, dd,  $J=7. 2\text{ Hz}$ , 15. 4 Hz)

MASS:  $m/e=411$  (FABMS)

【0122】

参考例 3: 2, 4, 5-トリフルオロ-3-メトキシ安息香酸エチル

【0123】

【化 38】



【0124】

2, 4, 5-トリフルオロ-3-メトキシ安息香酸 (30.00 g, 145.5 mmol) のエタノール (240 ml) 溶液に硫酸 (3 ml) を添加し、加熱還流下にて 20 時間攪拌した。放冷後、溶媒を減圧留去し、残留物に酢酸エチル (10 ml) を加えて共沸した。共沸後の残留物を酢酸エチル (150 ml) に溶解後、水 (90 ml) を加え、有機層を洗浄した (水層：酸性)。有機層を炭酸水素ナトリウム (1 g) / 水 (100 ml) にて洗浄し (水層：弱塩基性)、更に飽和食塩水 (50 ml) にて洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、標題化合物を微黄色オイルとして 31.01 g (91%) を得た。

【0125】

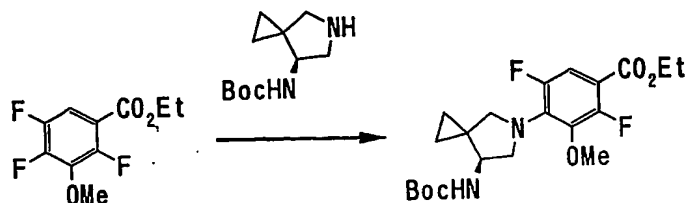
$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.33 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 4.02 (3H, s), 4.34 (2H, q,  $J=7.1$  Hz, 1.4 Hz), 7.58 (1H, m)

【0126】

参考例 4: 4-(7-(S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプト-5-イル)-2,5-ジフルオロ-3-メトキシ安息香酸エチル

【0127】

【化39】



【0128】

2, 4, 5-トリフルオロ-3-メトキシ安息香酸エチル (4.00 g, 17.00 mmol) のアセトニトリル (40 ml) 溶液に、炭酸カリウム (4.70 g, 2.0 eq)、7-(S)-[第三級ブトキシカルボニルアミノ]-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン (4.34 g, 1.2 eq) を添加して、加熱還流下にて6時間攪拌した。放冷後、無機物を濾去して、濾液の溶媒を減圧留去した。残留物に酢酸エチル (80 ml) を加えて溶解後、水 (20 ml) にて有機層を洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、ヘキサンにて共沸した。残留物にヘキサン (80 ml) を添加し、25℃にて1時間攪拌した。析出物を濾取し、乾燥後、標題化合物を無色結晶として5.32 g (73%) を得た。晶析母液の溶媒を減圧留去し、イソプロピルアルコール (20 ml)、水 (10 ml) を添加し、氷冷下にて1時間攪拌した。析出物を濾取し、乾燥後、標題化合物を無色結晶として0.55 g (8%、合計81%) を得た。晶析母液の溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=5/1) に付し、フラクションを合わせた後に溶媒を減圧留去し、標題化合物を無色結晶として0.40 g (5%、合計86%) を得た。

【0129】

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.43-0.91 (4H, m), 1.28 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.38 (9H, s), 3.38-4.06 (5H, m), 3.73 (3H, s), 4.25 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ , 14.3 Hz), 7.20 (1H, m), 7.25 (1H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ , 15.0 Hz)

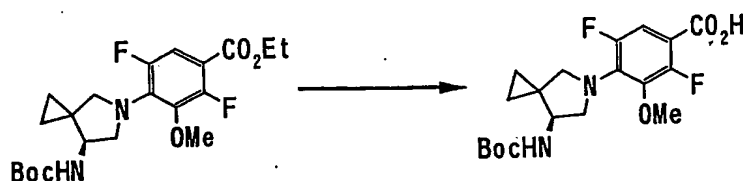
MASS:  $m/e = 427$  (FABMS)

【0130】

参考例 5: 4- {7- (S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ [2.4] ヘプト-5-イル} -2, 5-ジフルオロ-3-メトキシ安息香酸

【0131】

【化40】



【0132】

4- {7- (S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ [2.4] ヘプト-5-イル} -2, 5-ジフルオロ-3-メトキシ安息香酸エチル (4.75 g, 11.14 mmol) のエタノール (47.5 ml) 溶液に、3N-水酸化カリウム (4.0 ml, 1.08 eq) を添加し、80℃にて2時間攪拌した。氷冷後、3N塩酸水を加えて中性とした後、溶媒を減圧留去した。残留物にメタノール (95 ml) を添加し、無機物を濾去した。濾液を硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、標題化合物を白色固体として5.19 gを得た。

【0133】

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.47-0.91 (4H, m), 1.38 (9H, s), 3.31-3.85 (5H, m), 3.75 (3H, s), 7.25 (1H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ , 14.6 Hz)

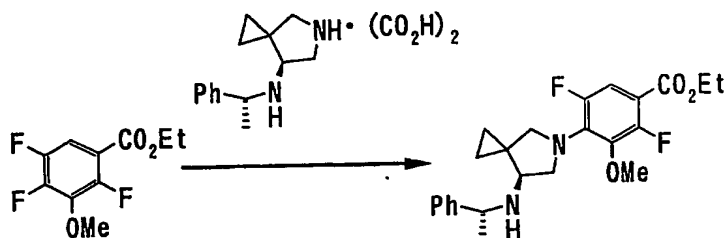
MASS:  $m/e = 398$  (EIMS)

【0134】

参考例 6: 2, 5-ジフルオロ-3-メトキシ-4- {7- (S)- [1- (S)-フェニルエチル] アミノ-5-アザスピロ [2.4] ヘプト-5-イル} 安息香酸エチル

【0135】

【化 4 1】



【0136】

2, 4, 5-トリフルオロ-3-メトキシ安息香酸エチル (4.00 g, 17.00 mmol) のアセトニトリル (60 ml) 溶液に、炭酸カリウム (9.40 g, 4.0 eq)、7-(S)-[1-(S)-フェニルエチル] アミノ-5-アザスピロ [2.4] ヘプタン・シユウ酸塩 (6.26 g, 1.2 eq) を添加し、加熱還流下にて6時間攪拌した。放冷後、無機物を濾去し、濾液の溶媒を減圧留去した。残留物に酢酸エチル (80 ml) を加えて溶解後、水 (40 ml)、飽和食塩水 (20 ml) にて有機層を洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、標題化合物を微黄色オイルとして7.99 gを得た。

【0137】

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.39-1.24 (4 H, m), 1.24-1.55 (6 H, m), 2.65 (1 H, m), 3.37-4.02 (5 H, m), 3.80 (3 H, s), 4.39 (2 H, q,  $J=7.2$  Hz, 14.4 Hz), 6.90-7.45 (6 H, m)

MASS:  $m/e=431$  (FABMS)

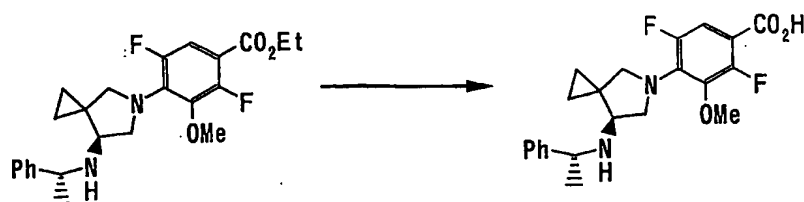
【0138】

参考例 7: 2, 5-ジフルオロ-3-メトキシ-4-(7-(S)-[1-(S)-フェニルエチル] アミノ-5-アザスピロ [2.4] ヘプト-5-イル) 安息香酸

【0139】



## 【化 4 2】



## 【0140】

2, 5-ジフルオロ-3-メトキシ-4-{7-(S)-[1-(S)-フェニルエチル]アミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプト-5-イル}安息香酸エチル (6.22 g, 14.45 mmol) のエタノール (93 ml) 溶液に、3 N-水酸化カリウム (5.3 ml, 1.1 eq) を添加し、80℃にて1.5時間攪拌した。氷冷後、1 N塩酸 (エタノール性) を加えて中性とした後、溶媒を減圧留去した。残留物に酢酸エチル (50 ml) を加えて溶解後、水 (50 ml × 2回) にて有機層を洗浄した。溶媒を減圧留去して残留物にヘキサン (50 ml) を添加し、25℃にて1時間攪拌した。析出物を濾取して乾燥後、標題化合物を無色結晶として4.11 g (71%) を得た。晶析母液を減圧留去し、残留物を酢酸エチル (1 ml) に溶解後、ヘキサン (30 ml) を添加して25℃にて1時間攪拌した。析出物を濾取して乾燥後、標題化合物を無色結晶として0.83 g (14%、合計85%) を得た。

## 【0141】

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.45-0.91 (4 H, m), 1.23-1.35 (6 H, m), 2.59 (1 H, m), 3.37-3.93 (5 H, m), 3.80 (3 H, s), 7.12-7.32 (6 H, m)  
 MASS:  $m/e = 403$  (FABMS)

## 【0142】

## 【発明の効果】

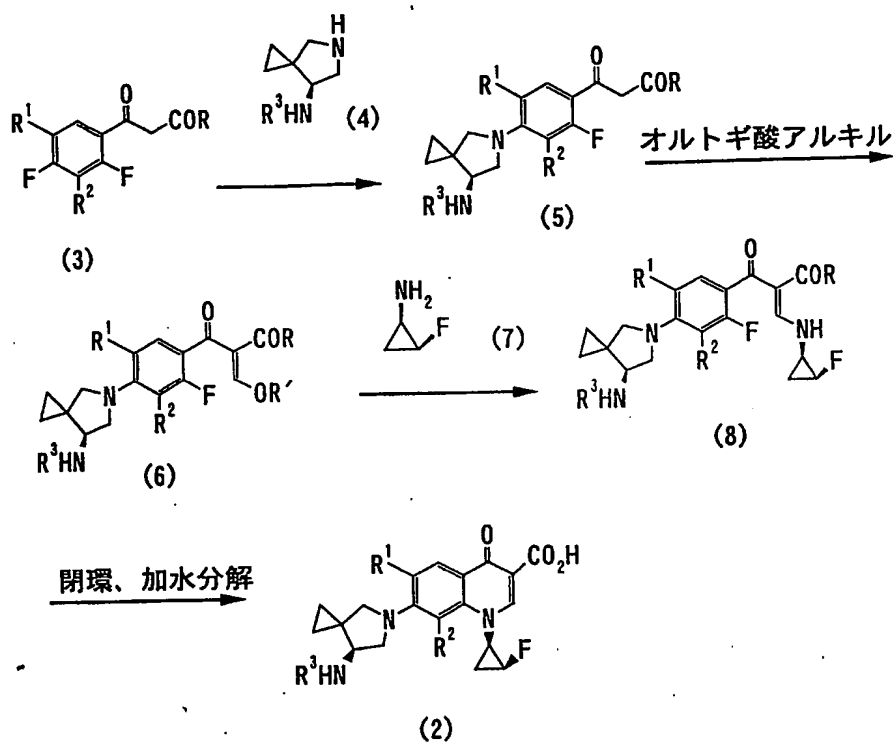
本発明によれば抗菌剤として有用な化合物 (2) が、安価かつ高収率で製造できる。

【書類名】 要約書

【要約】

【解決手段】 次の反応式に従う化合物（２）の製造法。

【化１】



【効果】 本発明によれば抗菌剤として有用な化合物（２）が、安価かつ高収率で製造できる。

【選択図】 なし

特2002-142383

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2002-142383
受付番号	50200707727
書類名	特許願
担当官	第一担当上席 0090
作成日	平成14年 5月20日

<認定情報・付加情報>

【提出日】

平成14年 5月17日

次頁無

特2002-142383

出願人履歴情報

識別番号

[000002831]

1. 変更年月日 1990年 8月28日  
[変更理由] 新規登録  
住 所 東京都中央区日本橋3丁目14番10号  
氏 名 第一製薬株式会社
2. 変更年月日 2003年 4月25日  
[変更理由] 名称変更  
住 所 東京都中央区日本橋3丁目14番10号  
氏 名 第一製薬株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY.**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**